

10 / 5 19710

PCT/JP03/08477

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE30 DEC 2004  
03.07.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 7月 3日

REC'D 22 AUG 2003

出願番号  
Application Number: 特願2002-194553  
[ST. 10/C]: [JP2002-194553]

WIPO PCT

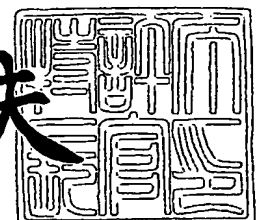
出願人  
Applicant(s): 株式会社ビー・エム・エル  
川田 礼治

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月 7日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 PBM72

【提出日】 平成14年 7月 3日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61B 5/00

【発明者】

    【住所又は居所】 山口県玖珂郡玖珂町 5 0 5 9

    【氏名】 川田 礼治

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県川越市の場 1 3 6 1 - 1 株式会社ビー・エム・エル 総合研究所内

    【氏名】 高野 昇一

【特許出願人】

    【識別番号】 591083336

    【氏名又は名称】 株式会社ビー・エム・エル

【特許出願人】

    【識別番号】 501235404

    【氏名又は名称】 川田 礼治

【代理人】

    【識別番号】 100103160

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 志村 光春

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 061920

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9709087

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 脈波伝播の検出システム

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 心電図信号の検出手段と、これにより検出された心電図信号に同期させた眼底像を検出可能な眼底像の検出手段を備えたシステムにおいて、任意の心電図信号に同期させた眼底像で得られた眼底静脈径の変化を指標として、脳内血管における脈波の伝播を検出する、脈波伝播の検出システム。

【請求項 2】 眼底静脈径の変化が、眼底静脈の乳頭部における径の変化である、請求項 1 記載の脈波伝播の検出システム。

【請求項 3】 眼底静脈径の変化が、心電図信号の R 波に同期させた眼底像における眼底静脈径と、同 T 波に同期させた眼底像における眼底静脈径との差である、請求項 1 または 2 記載の脈波伝播の検出システム。

【請求項 4】 眼底像の検出が、眼底像の動画から、任意の心電図信号と同期させた眼底の静止像をコンピュータの表示画面上において抽出することにより、心電図信号と同期させた眼底像を提供可能なソフトウェアにより行われる、請求項 1 ～ 3 のいずれかの請求項記載の脈波伝播の検出システム。

【請求項 5】 心電図信号と同期させた眼底像を提供可能なソフトウェアが、コンピュータ端末における表示手段上で、眼底像と心電図の動画を同時に表示しつつ、任意の心電図信号と同期させた静止眼底像を抽出可能なソフトウェアである、請求項 4 記載の脈波伝播の検出システム。

【請求項 6】 請求項 4 または 5 記載のソフトウェアが、任意の心電図信号に同期させた眼底像における眼底静脈径の変化の算出手段が設けられているソフトウェアである、脈波伝播の検出システム。

【請求項 7】 請求項 6 記載のソフトウェアが、眼底静脈径の変化と脳内血管の脈波の伝播とを関連付けて、当該脈波の伝播を検出する手段が設けられているソフトウェアである、脈波伝播の検出システム。

【請求項 8】 請求項 4 ～ 7 のいずれかの請求項記載の脈波伝播の検出システムを行うために用いるソフトウェアを実行するためのアルゴリズムが含まれる、コンピュータプログラム。

【請求項 9】請求項 8 記載のコンピュータプログラムに基づくソフトウェアが格納された電子媒体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、脳内血管における脈波伝播の検出システムに関する発明である。

【0002】

【従来の技術】

一般的に、最高血圧が 110～100mmHg 以下の場合を、低血圧として扱うことが多い。さらに、低血圧は、原因となる病気が認められない「本態性低血圧」と、急に体を起こしたり、立ち上がったときに血圧が下がり、めまい、立ちくらみ等をおこす「起立性低血圧」と、何らかの病気（糖尿病等）が原因でおこる「症候性低血圧」に分類されている。

【0003】

低血圧は、同じ血圧疾患である高血圧症と比べると、余り着目はされていないが、めまいや、立ちくらみ、全身倦怠等の種々の症状が認められている。特に、高齢者においては、脳内血管における脈波の伝播の減少による立ちくらみによる事故や、痴呆の進行が懸念される。よって、高齢者においては、脳内血管における脈波の伝播の減少に対して、より注意が払われるべきである。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

高齢者等において、動脈硬化が進行すると、体内に血流を確保するために、血圧が高くなる傾向が認められる。すなわち、同様の血液の循環状態を確保するために、より、高い血圧が要求されることになる。脳内血流を維持するために必要な脈波の伝播においても、動脈硬化の進行によって、同一の循環状態を確保するには、より高い血圧が必要となることとなる。また、当然、元々の個人差も考慮されるべきである。

【0005】

すなわち、一方では、脳卒中等の高血圧と動脈硬化によって惹き起こされる循

環系疾患を予防するために、降圧剤を処方する必要があることは、疑うべきことではないが、他方では、過度の降圧により、低血圧を惹き起こし、脳内血管の脈波の伝播が、必要以上に減少して、脳内血流が過度に抑制されない程度に、血圧を維持する必要がある。

#### 【0006】

この維持されるべき血圧は、脳内血流が確保されるか否かを指標にして決定されるべきであるが、上述したように、この血圧は、個々人によって異なり、一律に決定するべきものではない。

#### 【0007】

現状における、脳内血流の測定方法としては、脳の代謝状態を評価することが可能なポジトロンCTや、脳血流状態を評価することが可能なゼノンCT等を用いる方法を挙げることができるが、これらの方法は、いずれも放射性物質を用いる方法であり、放射性物質の使用規制や、コスト高である等の点において、汎用性に欠ける面がある。

#### 【0008】

そこで、本発明が解決すべき課題は、簡便、かつ、正確な、脳内血流の状態を把握する手段を提供することにある。

#### 【0009】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者は、眼底静脈は、脳内循環系に直結しており、脳内血流の状態を直接的に把握可能な領域であることに着目し、さらに、脳内血流の、簡便、かつ、正確な測定手段についての検討を行った。

#### 【0010】

その結果、本発明者は、眼底静脈の拍動による静脈径の変化を指標とすることにより、脳内血流の状態の直接的な指標である、脳内血管における脈波の伝播を、簡便、かつ、正確に検出可能であることに想到した（脈波とは、心臓から押し出された血液により生じる血管の拍動であり、この脈波の血管内における伝播が、血管内の血流の存在を表す）。

#### 【0011】

すなわち、本発明者は、眼底静脈の拍動が消失する状態を、つまり、眼底静脈径の変化が消失した状態を、ウインドケッセル現象が消失して、脳内血管の脈波の伝播が無くなり、脳内血流が滞った状態とみなすことで、的確に、脳内血流の状態を把握することが可能であると確信するに至った。

#### 【0012】

さらに、本発明者は、この眼底静脈の拍動による静脈径の変化を、正確、かつ、簡便に計測するには、静脈径を、ウインドケッセル現象に対応する心電図信号に同期させて計測することが適切であり、具体的な静脈径の測定に際して、本発明者が動脈硬化の検出のために提供した、眼底像検出システム（WO01/30235A1号公報）を用いることが極めて好適であることを見出し、本発明を完成した。

#### 【0013】

この眼底像の検出システムは、心電図信号の検出手段と、この心電図信号を感知する心電図信号の感知手段と、これにより感知された心電図信号に同期させた眼底像を検出可能な眼底像の検出手段を備えたシステムであり、ウインドケッセル現象による、心臓の拡張期と収縮期等の時相のズレにかかわらず、眼底写真による眼底静脈の径の測定を、正確に行うことが可能なシステムである。

#### 【0014】

すなわち、本発明者は、心電図信号の検出手段と、これにより検出された心電図信号に同期させた眼底像を検出可能な眼底像の検出手段を備えたシステムにおいて、任意の心電図信号に同期させた眼底像で得られた眼底静脈（網膜静脈）径の変化を指標として、脳内血管における脈波の伝播を検出する、脈波伝播の検出システム（以下、本検出システムともいう）を提供する発明である。

#### 【0015】

心電図信号の検出手段は、心電図信号を的確に検出可能な手段であれば、特に限定されず、例えば、圧電素子からなる電極センサを被検者の胸部又は他の生体部位に装着し、導出される心電図信号を検出することができる手段を挙げることができる。典型的には、既存の心電図計が具備する機構を、心電図信号の検出手段として用いることができる。

## 【0016】

心電図信号は、任意に選択することが可能である。すなわち、心電図上の確立したパターンにおける任意の心電図信号を選択することが可能である。ただし、後述する、心電図信号と眼底像の同期をコンピュータの表示画面上で行う手段を用いる場合を除き、心電図上の確立した波パターンとして把握可能な信号であることが好適である。具体的には、P波、Q波、R波、S波又はT波のいずれの波パターンを選択することが可能であるが、血液を心臓から体内に向けて排出する段階のパターン信号であるR波、または、心室興奮の回復過程を示すT波を選択することが、好適であり、かつ、現実的である。

## 【0017】

また、被検者から心電図信号を得るための誘導法は、特に限定されず、いわゆる「標準12誘導」等から選択することが可能である。誘導方法を選択する場合の基準は、上記の選択する特定の心電図信号の種類であることが好ましい。すなわち、心電図信号を検出することが、可能な限り容易な誘導方法を選択することが好ましい。例えば、心電図信号の波パターンとして、R波を選択する場合には、被検者の左手と右手の間の電位差を検出する、II誘導、I誘導、aVL誘導等を選択することが好ましい。

## 【0018】

本検出システムにおいて、心電図信号の検出手段により検出された心電図信号を感知して、この感知した心電図信号から、特定のパターン信号を電気信号として取り出して、眼底像の検出手段に伝達する手段として用いられる、「心電図信号の感知手段」は、心電図信号に眼底像を同期させる前提として、心電図信号に対して、予め処理を行う必要のある場合等に、構成要素として用いられる選択的要件である。この特定のパターン信号は、眼底像の検出手段において用いるのに好ましい処理、例えば、増幅処理等が必要に応じて施されてもよい。この心電図信号の感知手段として、例えば、既存の心電図計の、R波やT波等の特定の心電図信号のみを感知して、外部に伝達する出力端子を用いることもできる。

## 【0019】

眼底像の検出手段は、前述のように、心電図信号の感知手段により感知された



心電図信号に同期させて、眼底像を検出可能とする手段である。

本発明において、「同期させる」とは、心電図信号において選択したタイミングで、眼底像の検出手段を呼応させて行うことを意味する。例えば、心電図の信号として、典型的な波パターンであるR波を選択する場合には、R波におけるいずれかの時点で、眼底像の検出手段を行うことを意味する。眼底像の検出手段を行うタイミングは、同一の心電図信号が再び発生するタイミング（例えば、R波であれば、次のR波が発生する時点）よりも短いタイミングであれば、特に限定されない。このように、眼底像を心電図信号に同期させて検出することにより、眼底血管についての情報、具体的には、本発明における脳内血管における脈波の伝播の検出を行う上で不可欠な、眼底静脈の血管径についての情報を的確に得ることができる。すなわち、随時任意に撮影された眼底写真では、ウインドケッセル現象により、心臓の拡張と収縮に対応して変化する眼底静脈径について、正確に評価することが困難であったが、眼底像を心電図信号に同期させて検出すれば、一定の脈動タイミングにおける眼底静脈像を得ることが可能であり、眼底静脈径についても、正確な評価を行うことが可能となる。

#### 【0020】

眼底像の検出手段として、代表的には、眼底を撮影可能な機構を備えるカメラ（具体的には、いわゆる眼底カメラが挙げられる：アナログカメラであってもデジタルカメラであってもよい）が挙げられ、この場合には、心電図信号の特定のパターンと同期してシャッターが下りるように設定されることとなる。また、眼底像を、デジタルイメージ情報として連続的に得ることができるデジタルビデオカメラで検出することは、後述する、コンピュータにおける、眼底像の心電図信号との同期化に適している。

#### 【0021】

本検出システムにより、一定の脈動タイミングにおける眼底静脈像を得ることが可能である。この眼底静脈像から得られる情報を、被検者の脳内血管の脈波の伝播とを関連付けることにより、所望する脈波の伝播の検出を行い、脳内血流の状態の把握を行うことができる。前述したように、この関連付けの具体的な指標は、眼底静脈の血管径の変化である。すなわち、心電図信号に対応した眼底静脈

径の変化が認められれば、心臓の拍動に応じて、脳内血管において脈波が伝播し、脳内に血流が確保されていることとなり、同眼底静脈径の変化が認められなければ、脳内血管における脈波の伝播が無く、脳内の血流が滞っていることとなる。また、心電図信号に対応した眼底静脈径の変化が大きければ、脳内に十分に血流が認められることとなり、さらに、血管の弾力性が大きいことを推測することができる。また、心電図信号に対応した眼底静脈径の変化が小さければ、脳内血流も少ないこととなり、さらに、動脈硬化が進んで、血管の弾力性が低下していることも推測することができる。

#### 【0022】

また、本検出システムにおいて、脳内血管での脈波の伝播を検出する指標となり得る、眼底静脈径の変化の具体的な態様の一方は、眼底静脈径の変化の絶対量、すなわち、眼底静脈径の最大値と最小値の差である。眼底静脈径の最大値は、血管拡張期を導く心電図信号、すなわちR波の終了部分から、統計的に眼底静脈が最大に拡張するタイミングの心電図信号で同期して得た眼底像における、眼底静脈のターゲット部分の血管径を求めることにより把握することができる。また、眼底静脈径の最大値は、血管収縮期を導く心電図信号、すなわちT波の終了部分から、統計的に眼底静脈が最小に収縮するタイミングの心電図信号で同期して得た眼底像における、眼底静脈のターゲット部分の血管径を求めることにより把握することができる。

#### 【0023】

また、本検出システムにおいて、脳内血管での脈波の伝播を検出する指標となり得る、眼底静脈径の変化の具体的な態様の他方としては、眼底静脈径の変化率が挙げられる。この変化率を求める場合、予め、ターゲット信号とした、異なる2種類の心電図信号に同期させて得た眼底像における、眼底静脈のターゲット部分の血管径の差を求めることにより把握することができる。典型的には、血管拡張期を導く心電図信号のR波の終了部分と血管収縮期を導く心電図信号のT波の終了部分に同期させて得た眼底像における、眼底静脈のターゲット部分の血管径の差を表す数値を挙げることができる。

#### 【0024】

さらに、眼底静脈径の変化率としては、眼底静脈径の単位時間当りの変化量を求めることも効果的である。すなわち、眼底静脈径を  $y$  として、最初の眼底静脈径の測定時刻を  $t$ 、次の眼底静脈径の測定時刻までの経過時間を  $\Delta t$  とすると、 $y = f(t)$  として表される、眼底静脈径  $y$  の時刻  $t$  に対する関数を、一次関数  $f(t) = at + b$  (定数  $b$  は、眼底静脈径の最小値を表すこととなる：以下、同様である)、に近似させることができる程度に、経過時間  $\Delta t$  を小さくした場合の、一次関数  $f(t) = at + b$  の傾き  $a$  の絶対値を表す数値を眼底静脈径の変化率として用いることも可能である。この場合、傾き  $a$  の絶対値が 0 になった場合は、眼底静脈の拍動が認められず、脳内血管における脈波の伝播も抑制され、脳内血流が滞っている状態であることを示している。また、傾き  $a$  の絶対値が 0 より大きいと、脳内血管における脈波の伝播が認められ、脳内血流が確保されていることを示している。

#### 【0025】

なお、本検出システムにおいては、時刻  $t$  として、任意の時刻を設定することができるが、単位時間毎の眼底静脈径の変化量は、同一被検者においても、ウィンドケッセル現象による脈打ちの周期に依存しており、脈打ちの一周期内において異なっている。すなわち、選択した時刻  $t$  を、眼底像と同期させた心電図信号で特定して、眼底像を脈打ちの基準となる心電図信号に依存させ、脈打ちの周期内における眼底静脈径の変化量の本来的な差異による測定誤差を解消することが、眼底静脈径の変化を、脳内血流と正確に関連付けるために必要となる。よって、時刻  $t$  を任意に選択することができるといっても、この時刻  $t$  は、眼底像に同期させた心電図信号に依存させて選択することが必要であり、心電図信号の典型的な波信号である R 波や T 波を基準とした時刻として設定することが、好適、かつ、現実的である (上述した、R 波と T 波の終了部分に同期させた眼底静脈径の差異は、時刻  $t$  を R 波または T 波の終了部分として選択し、時間  $\Delta t$  を、R 波の終了部分から T 波の終了部分にまでにかかる時間、または、T 波の終了部分から R 波の終了部分にまでにかかる時間として選択して算出される値である)。

#### 【0026】

本検出システムにおいて、眼底静脈径を計測するターゲット部分として好適な

箇所として、眼底静脈の拍動が最も顕著に現れる、眼底静脈の乳頭部を挙げることができる。よって、本検出システムにおける眼底静脈径の測定のターゲット部分として、少なくとも、眼底静脈の乳頭部が含まれることが好適である。

#### 【0027】

眼底静脈径は、眼底像の検出手段により得られる眼底像を、目視で直接観察することにより、ターゲット部分毎に計測することも可能である。また、上述の眼底像の検出手段に、上記の眼底静脈径をターゲット部分毎に計測可能な、眼底静脈径の計測手段を設けて、この過程を自動化することもできる。この眼底静脈径の計測手段としては、例えば、スキャナーへの取込み等により、電子情報に変換された上述の眼底像のデータから、ターゲット部分の眼底静脈径を計測する手段がプログラミングされているソフトウェアを挙げることが可能であり、このようなソフトウェアで、上述の眼底像のデータを処理することにより、簡便かつ確実に、眼底静脈径の計測を行うことができる。

#### 【0028】

本検出システムの最も好適な態様として、本検出システムにおける眼底像の検出が、眼底像の動画から、任意の心電図信号と同期させた眼底の静止像をコンピュータの表示画面上において抽出することにより、心電図信号と同期させた眼底像を提供可能なソフトウェア（以下、本ソフトウェアともいう）を用いる態様を挙げることができる。

#### 【0029】

この態様においては、眼底像の検出手段として、デジタルビデオ（DV）カメラを用い、これにより撮影された眼底像の動画を、例えば、DV端子（メディアコンバーターも可能）と、IEEE1394カード、EZDV（カノーブス社）、DVRapter（カノーブス社）、DVRex（カノーブス社）等のDVキャプチャカード等を介してデジタル情報としてコンピュータに取込みつつ、アナログ／デジタル（A/D）変換器等によりデジタル信号に変換された心電図信号を、コンピュータに取込む。次に、取り込んだ眼底像の動画データと心電図信号のデータの、並列複合化を行うことで、眼底像の動画データと心電図信号を、同一のフレームにおいて同期させて、眼底像の動画データと心電図信号のデジ

タル同期化データを得ることができる。このデジタル同期化データにおいては、本検出システムを行う上で必要な要素を損なわない限りにおいて、デジタルデータの圧縮化を行うことが可能である。かかる圧縮化を含めた符号化は、MP E G、MP 3等の符号化方式に従うことで行うことができる。

#### 【0030】

このようにして得られた、デジタル同期化データは、例えば、磁気テープ、磁気ディスク、CD-ROM、MO、DVD-R等に保存することができる。

このように得られたデジタル同期化データにおける眼底静脈径の計測は、かかるデータを静止画像、すなわち、1フレーム単位のデジタルデータを抽出することにより行われる。つまり、任意の心電図信号（時刻  $t$ ）における、眼底像の画像データを、動画データから抽出し、さらに、適切な時間を置いた時点（ $t + \Delta t$ ）における眼底像の画像データを動画データから抽出し、両者の静止画像データを基に、眼底静脈径の単位時間当りの変化量を算出することができる（上述したように、この場合の  $t$  も、眼底像の動画に同期させた心電図信号に依存させて選択することが好適である）。

#### 【0031】

すなわち、時刻  $t$  における眼底静脈径を  $r_1$ 、時刻  $t + \Delta t$  における眼底静脈径を  $r_2$  とすると、眼底静脈径の単位時間  $\Delta t$  あたりの変化量  $\Delta r$  は、

#### 【0032】

#### 【数1】

$$\Delta r = \frac{|r_1 - r_2|}{\Delta t}$$

#### 【0033】

として算出することができる。

眼底像の動画データと心電図信号のデータのデジタル同期化データからの、静止画像データの抽出は、コンピュータ端末における、コンピューターディスプレイ等の表示手段上で、眼底像と心電図の動画を同時に表示しつつ行うことで、抽出作業を視覚化することが可能であり、かつ、好適である。よって、本ソフトウェアには、このコンピュータ端末の表示手段上における視覚化手段が含まれていることが好ましい。

#### 【0034】

また、本ソフトウェアには、当然、任意の心電図信号に同期させた眼底像における眼底静脈径の変化、すなわち、異なる心電図信号に同期させた眼底像から、ターゲットの眼底静脈径を計測して、単位時間当りの眼底静脈径の変化を算出する手段が設けられていることが好適である。

#### 【0035】

また、本ソフトウェアに、静脈径の変化と、脳内血管における脈波の伝播とを関連付けて、すなわち、前述のように、算出した眼底静脈径の変化の大きさと、脳内血管における脈波の伝播を関連付けて（例えば、眼底静脈径の変化が認められなければ、脳内血管における脈波の伝播が無くなっていることを関連付け、脳内における血液循環が認められなくなっていることを示し、眼底静脈径の変化が、通常よりも少なければ、脳内血管における脈波の伝播が抑制されていることを関連付け、脳内血流が少なくなっていることを示す等）、この脈波の伝播を検出する手段が設けられていることが好適である。

#### 【0036】

本ソフトウェアは、一般的なコンピュータプログラム言語により、所望するアルゴリズムを構築して作出することができる。

コンピュータプログラム言語として、例えば、機械語、アセンブラ言語等の低水準言語；Fortran、ALGOL、COBOL、C、BASIC、PL/I、Pascal、LISP、Prolog、APL、Ada、Smalltalk、C++、Java（登録商標）等の高水準言語；第4世代言語、エンドユーザー言語等を選択して用いることが可能である。また、必要に応じて、特殊問題向き言語を用いることもできる。

## 【0037】

本発明は、本ソフトウェアを実行するためのアルゴリズムが含まれるコンピュータプログラムを提供し、このコンピュータプログラムに基づく、本ソフトウェアが格納された電子媒体をも提供する。

## 【0038】

本ソフトウェアを格納可能な電子媒体は、特に限定されず、例えば、磁気テープ、磁気ディスク、CD-ROM、MO、DVD-R等を用いることができる。

以上記載したように、本検出システムにより、眼底静脈径の変化を求めることにより、脳内血管における脈波の伝播、すなわち、脳内血流の状態を、簡便、かつ、正確に測定することができる。

## 【0039】

なお、本検出システムにおいては、被検者の血圧（最高血圧および／または最低血圧）についての情報を把握することが重要であることが多い。

すなわち、前述したように、現在、低血圧は、最高血圧が110～100mmHg以下の場合を指すことが多いが、特に、動脈硬化が進んだ高齢者等の場合には、これが当てはまらない場合も想定される。つまり、動脈硬化が進行していれば、健常人と同等の、脳内血管における脈波の伝播、すなわち、脳内血流を確保するためには、高い血圧が要求され、一見、非低血圧、又は、高血圧であっても、脳内血流を確保するためには十分な血圧でないことが考えられる。このような場合に、適切な血圧の範囲を固定的に判断して、画一的に降圧剤を投与すると、血圧が下がりすぎて、十分な脳内血流を確保することができなくなり、脳皮質や穿通枝等の微小血管の血流圧較差の消失による、脳虚血等を惹起する危険性を否定できない。

## 【0040】

よって、本検出システムは、個々人に応じた適切な血圧管理を行う目安を提供し得るという意味において、極めて重要である。

## 【0041】

## 【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態を、図面を用いて説明する。

第1図は、本検出システムを行う際に用いる、眼底像検出システムの一実施態様の構成を示すブロック図である。

#### 【0042】

第1図において、本発明検出装置10は、心電図信号の検出部11、心電図信号の感知部12及び眼底像の検出部13で構成されている。

さらに、心電図信号の検出部11は、電極センサ111及び増幅部112で構成されている。また、感知部12は、波形解析処理部121及び出力部122で構成されている。さらに、眼底像の検出部13は、入力部131、波形信号感知・伝達部132、シャッター機構133、撮像部134、光電変換部135、出力部136及び解析部137で構成されている。

#### 【0043】

心電図信号の検出部11において、電極センサ111は、例えば、圧電素子からなり、被検者の胸部又は他の生体部位に装着され、導出される心電図信号を検出する機構であり、増幅部112は、電極センサ111で検出された心電図信号の増幅処理を行う機構である。

#### 【0044】

感知部12において、波形解析処理部121は、増幅部112において増幅処理された心電図信号に対して、本発明において必要な処理を行う機構である。例えば、R波についての脈波信号を、後述するシャッター機構133への信号として、特定のタイミングで用いる場合には、R波における特定のタイミング（例えば、R波の立ち上がりから一定時間後）を、特異的に選択処理する機構である。また、特定の心電図信号の特定のタイミングの脈波信号を特異的に増幅処理するための、フィルタアンプ等の選択的増幅手段を、波形解析処理部121に備えることもできる。また、必要に応じて、心電図信号（アナログ信号）をデジタル化するための、A/D変換機構を波形解析処理部121に設けることもできる。

#### 【0045】

出力部122は、波形解析処理部121において、選択的に増幅された心電図信号を、眼底像検出部13に向けて出力するための機構（例えば、出力端子等）である。



## 【0046】

眼底像の検出部13において、入力部131は、出力部122から出力された選択的に増幅された心電図信号を、この検出部に入力するための機構（例えば、入力端子等）である。波形信号感知・伝達部132は、入力部131から入力される心電図信号を感知して、これを適切なON/OFF信号として、シャッター機構133に伝達する機構である。このシャッター機構133には、前記ON/OFF信号の「ON」信号を感知して（特定の心電図信号に対応したパルス信号等）、撮像部134を作動させ、同「OFF」信号（前記パルス信号以外の状態等）に対しては撮像部134を作動を抑制する手段が備わっている。すなわち、この撮像部134は、特定の心電図信号に同期したタイミングでのみ、作動して、被検者の眼底を撮像することができる。なお、この撮像部133には、通常の眼底カメラが具備する、被検者の眼底を撮像するための機構、例えば、接眼レンズ、光源、アライメント機構、画角調整機構等を、必要に応じて具備していることは勿論である。

## 【0047】

撮像部134において、特定の心電図信号に同期して撮像された眼底像の光情報は、光電変換部135において電気情報に変換され（アナログ情報であってもデジタル情報であってもよい）、この電気情報が出力部136において出力される（例えば、モニター像やプリンター像）、撮像時点での眼底像が測定者に提供される。また、この電気情報を解析部137で、眼底静脈径についての解析をすることによって、脳内血管における脈波の伝播、すなわち、脳内血流の状態と関連付けることができる。

## 【0048】

解析部137には、適切なソフトウェア、例えば、眼底静脈の適切なターゲット部位を選択するためのソフトウェア、眼底静脈のターゲット部位の血管径を測定し眼底静脈径の変化を算出するためのソフトウェア、及び、前記の眼底静脈径の変化と脳内血管における脈波の伝播、つまり、脳内血流の状態を関連付けるためのソフトウェア等を挙げることができる。

## 【0049】

このように、眼底像検出システム 10 では、心電図信号の検出部 11 において、被検者から検出される心電図信号が、心電図信号の感知部 12 で、R 波等の特定の脈波に応じたタイミング処理がなされ、この特定のタイミングに基づく電気信号を、眼底像と同期させることにより、ウインドケッセル現象に左右されない安定した眼底像を、眼底像の検出部 13 により得ることが可能である。この安定した眼底像から得られる眼底静脈径について、必要に応じた適切な演算処理を施した情報により、被検者の脳内血管における脈波の伝播、すなわち、脳内血流に関連する情報を得ることが可能である。

#### 【0050】

第 2 図は、本検出システムの他の実施態様の構成を示した図面である。

本検出システム 20 は、上述した本検出システム 10 における心電図信号と眼底像の同期化等を、コンピュータ 24 において行う、本検出システムの最良の実施態様の一つを示した図面である。

#### 【0051】

本検出システム 20 においては、同期化処理をコンピューター 24 において行うために、心電図信号の検出部 21 の出力部 213 から、直接、コンピューター 24 の入力部 241 に、心電図信号が入力される、この心電図信号は、A/D 変換器 (214) 等により、デジタル化処理が行われていることが好適である。

#### 【0052】

また、眼底の検出部 23 では、被検者の眼底像を DV 撮像部 (デジタルビデオカメラの撮像部に該当する) 231 により撮像を行い、これにより得られる眼底像の動画のイメージ信号を抽出し、この動画信号を、DV 端子 232 を介して、コンピューター 24 に、入力部 242 から DV キャプチャカード等を介して入力する。なお、DV 撮像部 231 のデジタルビデオカメラは、眼底静脈径の微妙な変化を測定する必要上、可能な限り高い解像度であることが好適である。具体的には、200 万画素以上の解像度を有することが好適である。また、DV 撮像部 231 には、通常眼底カメラが具備する、被検者の眼底を撮像するための機構、例えば、接眼レンズ、光源、アライメント機構、画角調整機構等を、必要に応じて具備していることは勿論である。

## 【0053】

コンピューター 24 に入力された、眼底像の動画デジタル信号は、コンピューター 24 の処理装置 243 において、入力部 241 から入力された心電図信号との並列複合化を行うことで、眼底像の動画データと心電図信号を、同一のフレーム毎に同期させて（同期化処理 2431）、眼底像の動画データと心電図信号のデジタル同期化データ（2432）を得ることができる。同期化データ 2432 は、必要に応じた、圧縮等の処理が行われていてもよい。

## 【0054】

なお、上述したように、同期化データ 2432 は、そのまま、その後の眼底静脈径の測定等の工程に用いることが可能であり、一旦、電子媒体に保存することも可能である（244）。

## 【0055】

眼底静脈の計測工程 2433 は、同期化データ 2432 を基にして、少なくとも 1 か所の眼底静脈におけるターゲット部位を選択して（好適には、眼底静脈の乳頭部を、ターゲット部位の一つとする）、これらのターゲット部位における眼底静脈径を計測する工程である。眼底静脈径は、各ターゲット部位において、異なるタイミングで計測する。この異なるタイミングは、得られた眼底静脈像の変化を感知することができることを、最小限度として、自由に設定することができる（ただし、心電図信号に依存させて設定を行うことが好適である）。

## 【0056】

解析工程 2434 は、眼底静脈の計測工程 2433 において計測された、眼底静脈径を基に、各ターゲット部位における各タイミング間の眼底静脈径の変化を計測することにより、心電図信号に依存した単位時間当りの眼底静脈径の変化を算出する工程である。眼底静脈像の変化が明確に判別できる異なるイメージフレームが得られる時間  $\Delta T$  を、上記のタイミング間における時間とすることで、単位時間当りの眼底静脈径の変化を算出することが可能であり、タイミング時刻における心電図信号を特定することで、この眼底静脈径の変化を心電図信号に依存させることが可能である）。

## 【0057】

この解析工程 2 4 3 4 において算出された、心電図信号に依存した単位時間当りの眼底静脈径の変化を指標として、被検者の脳内血管における脈波の伝播を検出することができる（眼底静脈径の変化が認められなければ、脳内血管における脈波の伝播が無く、脳内血流が滞っており、設定した標準値よりも小さければ、脳内血管における脈波の伝播が抑制され、脳内血流が少なくなっていることがわかる）。

#### 【0058】

第3図（1）～（3）は、本実施態様 20 のコンピューター 24 の処理装置において用いる、本ソフトウェアのアルゴリズムに基づくフローシートの一実施例（300）を示した図面である。

#### 【0059】

第3図において、301「始め」は、コンピューター 24 を、フローシート 300 に示す処理を行う本ソフトウェアを実行することが可能な状態にセットアップすることを示している。302「データ入力」は、被検者のデータを入力する過程である。被検者のデータとして、ID番号、氏名、年齢、性別等を挙げるができるが、これらには限定されない。必要に応じて、血圧データを入力することもできる。

#### 【0060】

303「心電図確認」は、被検者の心電図信号が正しく出力されているか否か、さらには、心電図に異常はないか否か等を確認する過程である。この確認が終了した時点で、デジタル化した心電図信号をコンピューター 24 に入力する（304）。また、305「VTR確認」は、デジタルビデオにより、被検者の眼底像が正しく撮影されているか否かを、ビデオのディスプレイ画面等で確認する過程である。この確認が終了した時点で、眼底像の映像のデジタルデータをコンピューター 24 に入力する（306）。

#### 【0061】

入力過程 304・306 が、正しく行われたことを確認するために、コンピューター 24 の表示部において、心電図信号と眼底像の映像の表示を確認し（307）、確認後、眼底像と心電図の映像を表示部に表示する（308）。なお、こ

の308「映像出力」過程の表示は、眼底像と心電図の映像を同時に表示することが好適である。

#### 【0062】

309「乳頭部部分拡大」過程は、眼底静脈のターゲット部分を定める過程において、眼底乳頭部を当該ターゲット部分として選択して、デジタルビデオのズームアップ機能により、眼底乳頭部近傍を拡大する過程である。この眼底乳頭部の拡大像も、表示部に表示され得る(310)。

#### 【0063】

さらにターゲット部分を絞り込むために、前記の眼底乳頭部の拡大像において眼底静脈部を、さらに拡大して撮影し(311)、ターゲット部分を定めた時点で、眼底像の動画データと心電図信号が並列複合化されたデータ、または、並列複合化が可能なデータとして、5秒間受信撮影を行い(312)、心電図信号と同期させた撮影データを保存する(313)。

#### 【0064】

撮影終了(314)後、保存した心電図信号と同期させた撮影映像を、コンピューターの表示部において再生し(315)、任意の時刻における静止画像をサンプリングし、ターゲット部分である乳頭部外周部分の静脈径をサンプリング測定する(316)。

#### 【0065】

次に、血管拡張期(静脈血管収縮期)における眼底静脈の静止画像を得るための過程を示す(317)〔以上、第3図(1)〕。

血管拡張期に対応する心電図信号は、R波の終了部分であるから、R波の終了部分の心電図信号に同期している眼底静脈像を検出する(318・319)。なお、5秒間の測定時間において検出されたR波の各々について同期する眼底静脈像を検出することが好適である(本例では、3つのR波を想定している)。3つのR波の終了部分と同期した眼底静脈像(A1, A2, A3:時刻の早い順)を保存する(320・321)。

#### 【0066】

次に、血管収縮期(静脈血管拡張期)における眼底静脈の静止画像を得るため

の過程を示す (322)。

血管収縮期に対応する心電図信号は、T波の終了部分であるから、T波の終了部分の心電図信号に同期している眼底静脈像を検出する (323・324)。なお、5秒間の測定時間において検出されたT波の各々について同期する眼底静脈像を検出することが好適である (本例では、上記の3つのR波の直後の、3つのT波を想定している)。3つのT波の終了部分と同期した眼底静脈像 [B1 (A1の直後), B2 (A2の直後), B3 (A3の直後) : 時刻の早い順] を保存する (325・326)。

#### 【0067】

次のステップ327は、乳頭部における異なる部位 (2箇所: 計3箇所) について、上記のプロセス317~326を、繰り返すためのステップである。すなわち、上記のプロセス317~326を、1回行った後と、2回行った後は、繰り返し過程 (A) に従い、3回行った後は、プロセス328を終了して、プロセス329以降を実行する段階に移行する。なお、この例は、乳頭部におけるサンプリング箇所を3箇所としているが、これには限定されず、これより少なくても (ただし1箇所以上)、多くてもよい。サンプリング箇所が多ければ、データの確実性が増すが、それに伴い、アルゴリズムの実行時間が多くかかることとなる。

#### 【0068】

次に、眼底静脈の外径の測定を行う過程を示す (329)。まず、測定画面の表示を映像出力により行い (3291・3292)、上記により得られた眼底静脈像 (測定画面) のうち、R波の終了部分に同期させた眼底静脈像A1と、それに引き続くT波の終了部分に同期させた眼底静脈像B1における眼底静脈の外径を測定する (330: A1において測定した外径をa1とする、331: B1において測定した外径をb1とする)。次いで、a1とb1における変化率を求める過程を示す (332) [以上、第3図 (2)]。

#### 【0069】

具体的には、 $(a1 - b1) / a1 = Y1$  を算出し (333)、次いで、 $Y1 \times 100 = X1$  (%) を算出し (334)、得られたX1を保存する (335・

336)。この329～334の算出・データ保存過程を、眼底像A2とB2の組、および、A3とB3の組について、それぞれ行う。さらに、ステップ337においては、他の乳頭部の対象部位（2箇所：計3箇所）についても、329～334の算出・データ保存過程を、上記と同様に行う〔繰り返し過程（B）〕。なお、この329～334の算出・データ保存の繰り返し過程を行う回数は、上記のサンプリング箇所の数に従う（本例では、3箇所）。

#### 【0070】

このようにして、フローシート300における過程を行うソフトウェアを用いて、眼底静脈径の変化を算出することができる。

この算出した眼底静脈径の変化を、被検者の個人データに入力を行い、保存する。

#### 【0071】

なお、すでに述べたように、サンプリングする眼底静脈像は、同期させるべき心電図信号を特定して抽出され、比較すべき画像間において眼底静脈径の変化の特定が可能である限り、任意の眼底静脈像を選択することができる。

#### 【0072】

なお、上記のソフトウェアに、例えば、標準化情報、例えば、年齢・性別毎の標準的な眼底静脈像の変化の標準化情報との並列表示・比較を行う機能を付加することができる。具体的には、改めて、被検者の眼底静脈径に関する各測定データを、コンピューター24の表示部に表示して（338・339）、標準化情報と比較を行う機能を付加することができる（340）。具体的には、標準化情報と算出値の並列表示を行ったり、標準化情報を基準とした算出値の偏差を算出する機能を付加することができる。この比較の結果も、被検者の個人データとして保存を行うことができる（341・342）。

#### 【0073】

また、算出値と被検者の血圧のデータを関連付けて、被検者において降圧可能な血圧値の限度を導き出すことが可能である。すなわち、年齢等に応じた眼底静脈径の変化率の標準値に準じた値を、被検者においてあてはめた場合に確保されるであろう血圧値を導き出し、この血圧値を降圧剤等で降圧する限界血圧として

定めることが可能であり、このような限界血圧の算出手段を本ソフトウェアに付加することも可能である（図示せず）。

#### 【0074】

このようにして、本ソフトウェアのアルゴリズムに基づくフローシートの一実施例（300）の、一連のプロセスが終了する（343）。

このアルゴリズムは、上述したように、一般的なコンピュータプログラム言語を用いてコンピュータプログラム化することが可能である。

#### 【0075】

##### 【発明の効果】

本発明により、簡便かつ鋭敏な、脳内血管における脈波の伝播の検出システムが提供される。

##### 【図面の簡単な説明】

【図1】眼底像検出システムの一実施態様の構成を示すブロック図である。

【図2】眼底像検出システムの他実施態様の構成を示すブロック図である。

【図3】本ソフトウェアのアルゴリズムに基づくフローシートの一実施態様の一部（前半）を示した図面である。

【図4】本ソフトウェアのアルゴリズムに基づくフローシートの一実施態様の一部（中盤）を示した図面である。

【図5】本ソフトウェアのアルゴリズムに基づくフローシートの一実施態様の一部（後半）を示した図面である。

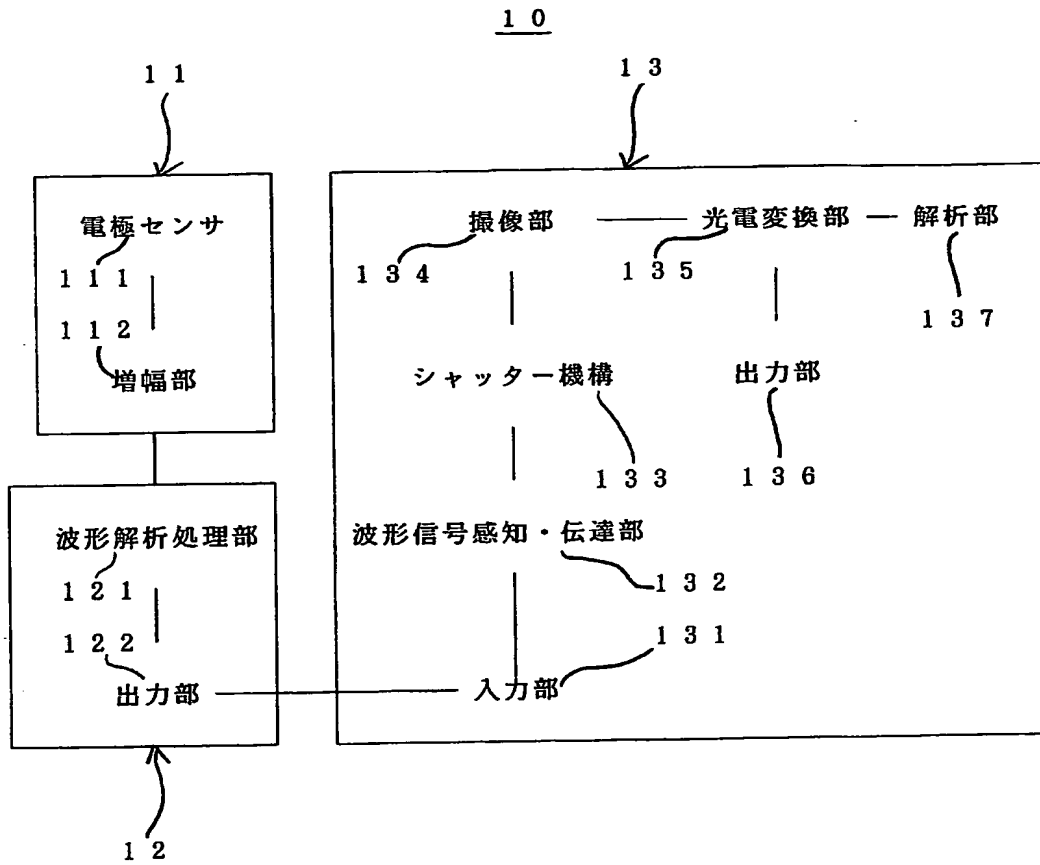


【書類名】

図面

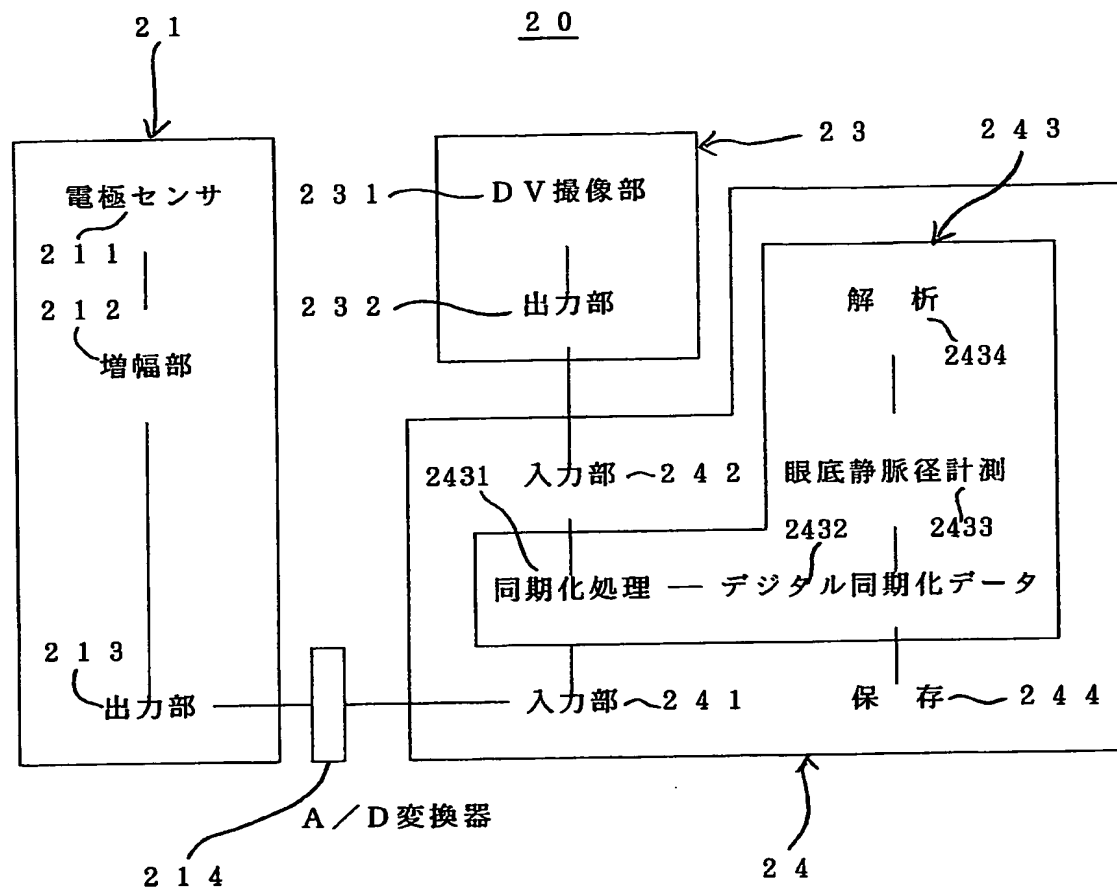
【図1】

第 1 図



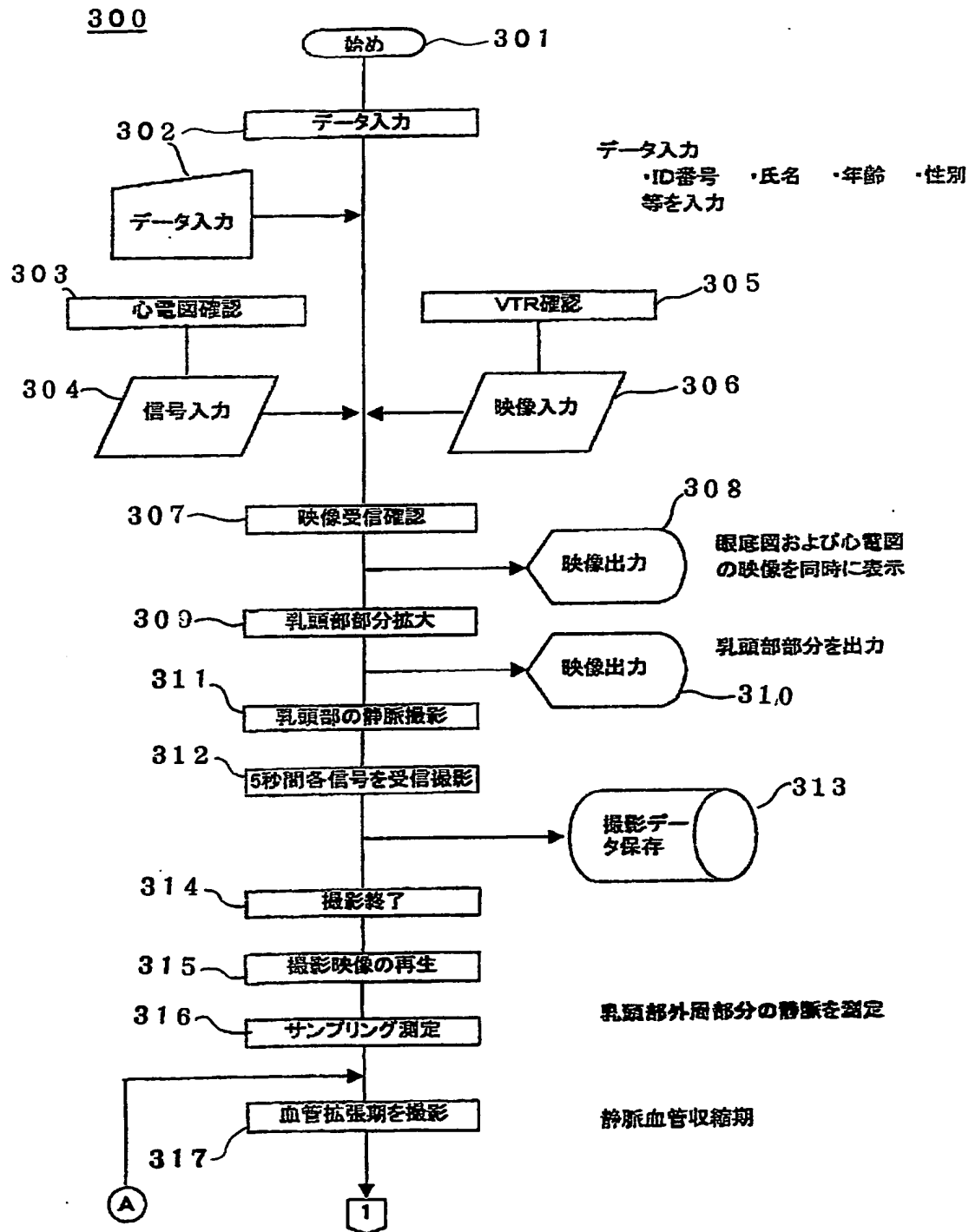
【図 2】

第 2 図



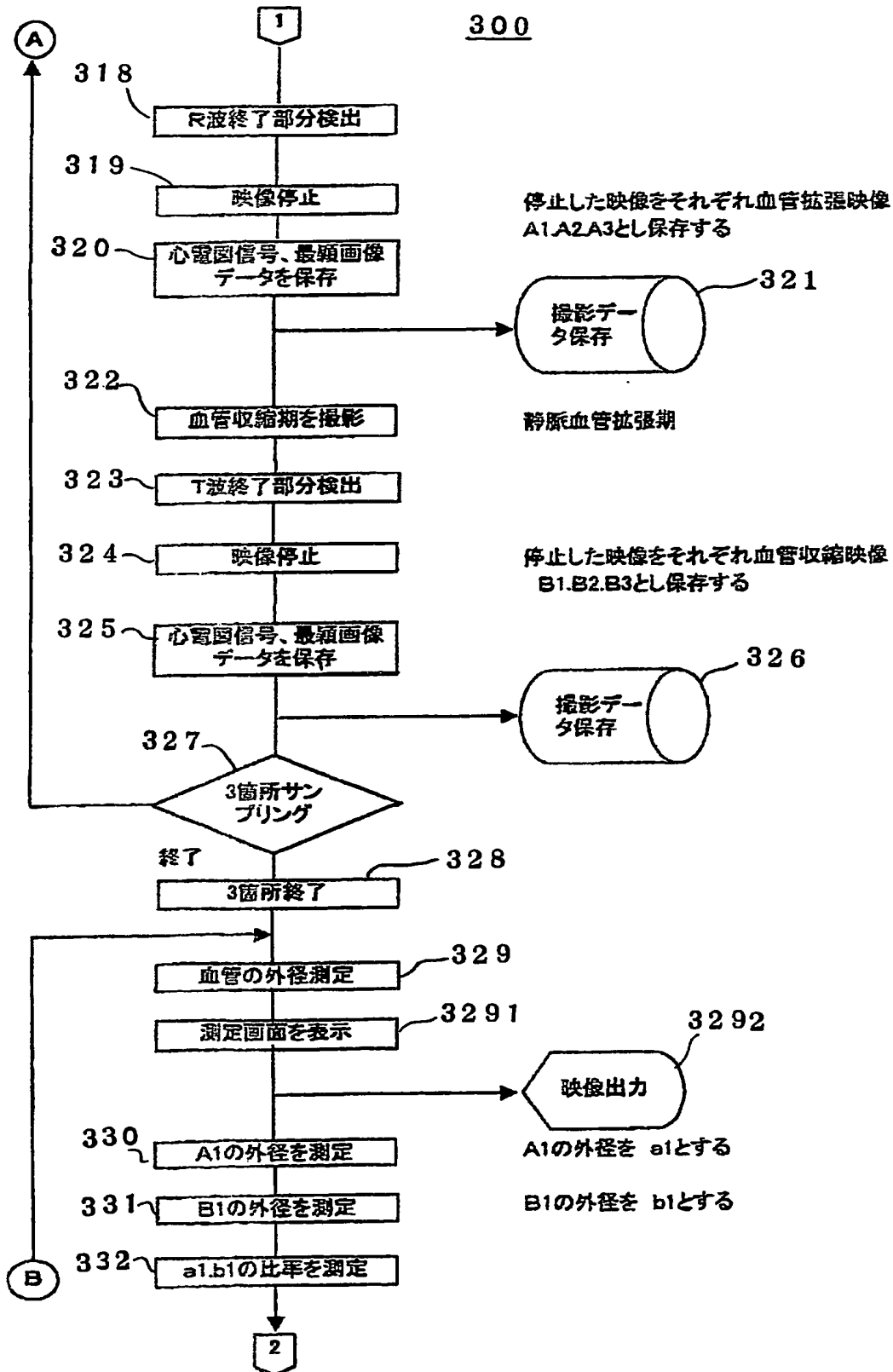
【図3】

第3図(1)



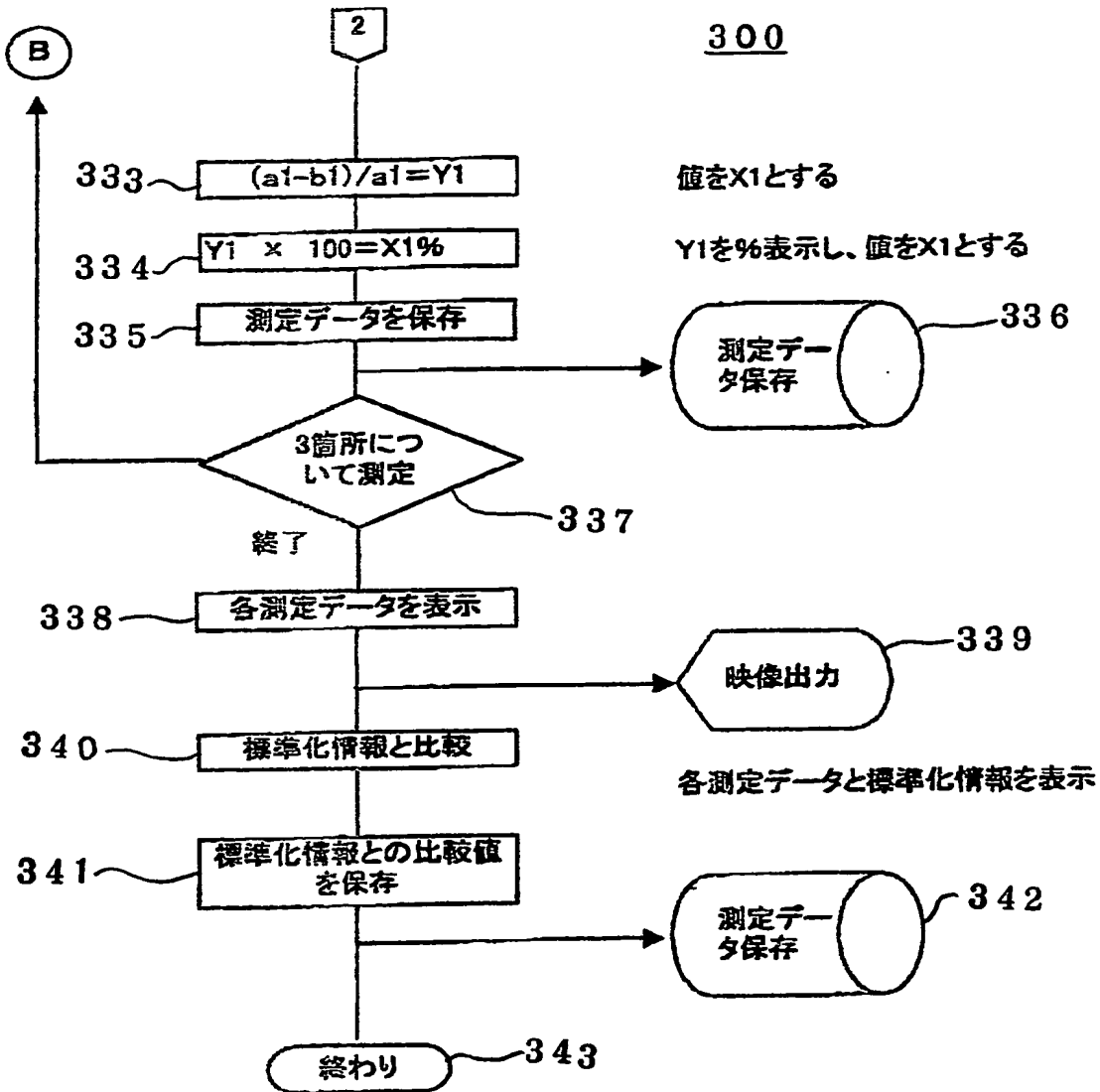
【図4】

## 第 3 図 (2)



【図 5】

第 3 図 (3)



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 簡便、かつ、正確な、脳内血流の状態を把握する手段を提供して、血圧の下がり過ぎ等による弊害を抑止する途を設けること。

【解決手段】 心電図信号の検出手段と、これにより検出された心電図信号に同期させた眼底像を検出可能な眼底像の検出手段を備えたシステムにおいて、任意の心電図信号に同期させた眼底像で得られた眼底静脈の乳頭部等における眼底静脈径の変化を、眼底静脈径の変化と脳内血管の脈波の伝播とを関連付けて、当該脈波の伝播を検出する手段が設けられているソフトウェア等を用いることにより解析して、脳内血管における脈波の伝播を検出する、脈波伝播の検出システムを提供することにより、上記の課題を解決し得ることを見出した。

【選択図】 なし

特願 2002-194553

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[591083336]

1. 変更年月日

1993年 8月26日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都渋谷区千駄ヶ谷5丁目21番3号

氏 名

株式会社ビー・エム・エル

特願2002-194553

出願人履歴情報

識別番号

[501235404]

1. 変更年月日

2001年 6月12日

[変更理由]

新規登録

住 所

山口県玖珂郡玖珂町5059

氏 名

川田 礼治